INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°98

BUSCA REALIZADA EM 20 DE AGOSTO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 11 ARTIGOS E 5 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 30 vacinas em fase clínica e 139 em fase pré-clínica, 169 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina ChAdOx1-S, da University of Oxford/AstraZeneca; a Inativada da chinesa SINOVAC; a Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; a Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; a mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences. As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: vacina de mRNA da Curevac; Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; vacina de DNA plasmidial+adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies; vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; vacina de mRNA da Arturus/Duke-NUS. As seguintes vacinas estão em fase 1: vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; vacina de codificação de adenovírus símio (GRAd) com defeito de replicação da ReiThera/LEUKOCARE/Univercells; vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; vacina S-2P protein+CpG 1018 da Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax; vacina de subunidade proteica+adjuvante (RBD+adjuvante) do Instituto Finlay de Vacunas, Cuba; vacina baseada em vetor de sarampo do Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; Vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech; e por fim, a vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REMDESIVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ ARGENTINA

Trata-se de uma revisão sistemática rápida cujo objetivo foi avaliar as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso do remdesivir na infecção por SARS-CoV-2. Para tanto, foi realizada uma busca nas principais bases de dados bibliográficas (PubMed, Center for Reviews and Dissemination - University of York, Tripdatabase, MedRxiv), buscadores genéricos na Internet e financiadores de saúde. Quatorze estudos foram incluídos nessa revisão: uma revisão sistemática (RS) com metanálise, três ensaios clínicos randomizados (ECR), um estudo observacional e nove guias de práticas clínicas. Dois ECRs, totalizando 1516 pacientes, não demonstraram diferenças significativas na mortalidade entre os pacientes que fizeram uso de remdesivir e pacientes que fizeram uso de placebo. A incidência de eventos adversos foi maior nos grupos placebos em ambos os estudos. No terceiro ECR, observou-se maior taxa de melhora clínica em pacientes que fizeram uso de remdesivir por cinco dias, em comparação com pacientes que fizeram uso por 10 dias. Os resultados da RS demonstraram diminuição da mortalidade dos pacientes do grupo remdesivir, quando avaliados no dia 14, em comparação aos pacientes do grupo controle. Além disso, observou-se menos tempo para melhora clínica e menos eventos adversos no grupo remdesivir. No estudo observacional, 84% dos pacientes que receberam remdesivir apresentaram melhora clínica. Dos guias de práticas clínicas, somente a National Institutes of Health e a Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomendam o uso de remdesivir. Já a Associação Brasileira de Medicina de Emergência recomenda o uso compassivo. Os autores concluem que evidência de baixa qualidade sugere que o uso de remdesivir poderia diminuir a mortalidade de pacientes com COVID-19. Evidências com qualidades moderadas sugerem redução da hospitalização e melhora clínica.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 5 de 16 critérios foram contemplados. Metanálise não realizada. Os autores não fizeram uso de um protocolo de revisão, e não realizaram as buscas dos artigos e extração dos dados em duplicata. Além disso, não mencionaram os financiadores dos estudos incluídos e a lista dos estudos excluídos. O risco de viés dos estudos incluídos foi mencionado apenas na conclusão do artigo.

TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ ARGENTINA

Trata-se de uma revisão sistemática rápida cujo objetivo foi avaliar as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso do tocilizumabe na infecção por SARS-CoV-2. Para tanto, foi realizada uma busca nas principais bases de dados bibliográficas (PubMed, Center for Reviews and Dissemination - University of York, Tripdatabase, MedRxiv), buscadores genéricos na Internet e financiadores de saúde. Vinte e cinco estudos foram incluídos nessa revisão: sete estudos observacionais, duas avaliações de tecnologias sanitárias e 16

guias de práticas clínicas. Na avaliação dos estudos observacionais incluídos no artigo observou-se diferentes desfechos. Salvarani *et al.* não encontraram diferenças entre grupo tocilizumabe e controle para mortalidade, melhora clínica e necessidade de ventilação mecânica. Outros quatro estudos encontraram menor mortalidade no grupo que fez uso de tocilizumabe, no entanto, não houve diferença na necessidade de ventilação mecânica. A avaliação de tecnologias sanitárias de Singapura e do Canadá concluem não haver evidências para recomendação de tocilizumabe no tratamento da COVID-19. Dos guias de práticas clínicas encontrados nas pesquisas a Infectious Diseases Society of America e a Agencia Italiana del Farmaco recomendam o uso de tocilizumabe, enquanto a Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (sección de Lombardía), Grupo de tareas de COVID-19 da Bélgica e a National Health Commission of the People' s Republic of China recomendam o uso, mas em casos extremos. Os autores concluem que as evidências que sugerem a redução da mortalidade de pacientes com COVID-19 com o uso de tocilizumabe, são de baixa qualidade.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 5 de 16 critérios foram atendidos. Os autores não relataram o uso de um protocolo pré-determinado, não apresentaram lista de estudos excluídos e financiadores dos artigos. Além disso, as buscas dos artigos e a extração dos dados não foi realizada em duplicata. Os autores concluem citando a qualidade das evidências, porém não mencionam essa avaliação nos resultados e na discussão.

REMDESIVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *CHINA E CANADÁ*

Segundo os autores deste estudo, vários ensaios clínicos randomizados (ECRs) que investigaram a eficácia do remdesivir (RDV) para o tratamento de pacientes com COVID-19 geraram evidências inconsistentes. Neste sentido, os autores procuraram sintetizar as evidências sobre ECRs disponíveis, por meio de uma metanálise em rede. Para tal, buscas foram realizadas na base de dados PUBMED (até 7 de junho de 2020), no intuito de selecionar ECRs, mascarados ou abertos, que incluíram pacientes hospitalizados com COVID-19, e que foram tratados com RDV em pelo menos um braço do estudo. Os desfechos avaliados incluíram a melhora clínica entre os dias 10–15 após a randomização (desfecho primário) e a recuperação clínica durante o período de acompanhamento dos pacientes (desfecho secundário). Os autores informaram que a busca inicial identificou 13 publicações. Após a triagem dos ECRs, dois estudos permaneceram elegíveis. A lista foi complementada manualmente com mais dois estudos relativamente recentes que não foram indexados no PubMed no momento da pesquisa. Os quatro estudos cobriram três comparadores, a saber, tratamento com RDV por 10 dias, tratamento com RDV por 5 dias e placebo, e forneceram dados de 2.049 pacientes, relacionados ao desfecho primário. Como resultados, os autores descreveram que os regimes de RDV de 10 e 5 dias foram associados a maiores chances de melhora clínica [*odds ratio* (OR) do regime de 10 dias: 1,35, IC 95%: 1,09–1,67); OR do regime de 5 dias de 1,81, IC 95%: 1,32–2,45] e maiores probabilidades de

recuperação clínica [risco relativo (RR) do regime de 10 dias: 1,24, IC: 1,07–1,43); RR do regime de 5 dias: 1,47, CI: 1,16–1,87] em comparação com o placebo. Diante dos achados os autores concluem que o remdesivir pode ter efeitos positivos na melhora e na recuperação clínica entre pessoas hospitalizadas com COVID-19, e pode ser considerado uma opção terapêutica, se acessível.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 7 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: a questão da pesquisa e os critérios de inclusão da revisão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICO; os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos, uma vez que apenas uma base de dados foi utilizada para busca das evidências; não há clareza nos critérios utilizados pelos pesquisadores para definir ou diferenciar os desfechos melhora clínica e recuperação clínica. Ademais, não foi providenciada uma lista dos estudos excluídos, nem justificativas para possíveis exclusões. Os autores descreveram parcialmente os detalhes dos estudos incluídos, e as fontes de financiamento dos estudos incluídos não foram informadas. A gravidade da doença basal dos participantes variou entre os ensaios, o que pode agravar a heterogeneidade entre os ensaios. Por fim, por se tratar de um estudo pré-publicado, e sem protoloco de revisão acessível, várias informações não estão disponíveis para permitir uma avaliação completa da qualidade da metanálise conduzida; não fica claro se o impacto dos riscos de vieses dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise foram considerados.

TERAPIAS DIVERSAS

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ÍNDIA*

Esta revisão sistemática e metanálise teve como objetivo avaliar a eficácia de vários tratamentos para COVID-19: **Hidroxicloroquina, Hidroxicloroquina+Azitromicina, Cloroquina, Remdesivir, Lopinavir-Ritonavir, Tocilizumabe, Corticosteroides, 47D11 H2L2, Arbidol, Auranofin, Beta-d-N4-hydroxycytidine, Darunavir, Anticorpos n3086/n3113, Interferon-α/Interferon-β, Ivermectina, Lianhuaqingwen, Chloroquina, Lopinavir, Ementine Hydrochloride, Homoharringtonine e Pudilan Xiaoyan, Medicina Tradicional Chinesa**. Foram incluídos 50 estudos, sendo 15 *in vitro* e 35 estudos clínicos. A metanálise foi conduzida em 23 estudos clínicos. Dentre os estudos *in vitro* 2 deles avaliaram hidroxicloroquina (HCQ) e tiveram cloroquina (CLQ) como controle, a HCQ demonstrou melhor eficácia e menor citotoxicidade na inibição do nCOV-2019 do que a CLQ, porém, uma dosagem mais alta foi necessária para que ela fosse eficaz, o que pode ter consequências adversas. Dois estudos incluíram Remdesivir (REM) os resultados demonstraram potencial inibição da proliferação viral, e maior seletividade para as células virais, o que significa que teve menor toxicidade para as células hospedeiras. Os demais estudos envolveram anticorpo 47D11 H2L2, Arbidol, Auranofin, Beta-d-N4- hydroxycytidine, Darunavir, Anticorpos n3086/n3113, Interferon-α/Interferon-β, Ivermectina, Lianhuaqingwen, Chloroquina, Lopinavir, Ementine Hydrochloride, Homoharringtonine e Pudilan Xiaoyan Oral, todos apresentaram potencial de paralisar o processo de replicação e

crescimento viral através da inibição do título viral. Cinco de seis fitoterápicos da medicina tradicional chinesa (Cimicifuga rhizoma, Meliae córtex, Coptidis rhizoma, Phellodendron cortex, Sophora subprostrata radix e Mountan cortex radicis) mostraram potencial ao inibir a infecção *in vitro*. Os 35 estudos clínicos incluíram 9.170 pacientes com pneumonia por nCOV-2019, sendo 5.563 (60,67%) pacientes do sexo masculino, média geral de idade de 56,34 ± 14,33 anos. Foram incluídos 12 RCTs, 3 não-RCTs e 20 estudos observacionais (coorte retrospectiva/prospectiva, caso-controle). Na metanálise, 8 estudos avaliaram HCQ *vs.* controles, o grupo HCQ teve risco aumentado eventos adversos totais (RR 1,82; IC95%: 1,57–2,12) e foi associado a um maior tempo de recuperação clínica, mas não foi estatisticamente associada com mortalidade por todas as causas (RR 1,22; IC95%: 0,76–1,95) e recuperação clínica geral (RR 0,93; IC95%: 0,84–1,04). Quatro estudos com Lopinavir-Ritonavir (Lopi/Rit) indicaram associação com menor tempo para recuperação clínica, não houve associação significativa em termos de eventos adversos totais e recuperação clínica. Foi observada tendência de mais eventos adversos para o grupo Lopi/Rit. Dois estudos com Lopi/Rit *vs.* Arbidol (ARB), Lopi/Rit foi significativamente mais associado a efeitos adversos (RR: 2,25; IC95%: 1,07–4,74). Arbidol (ARB) *vs.* controles, inluiu dois estudos, não houve associação com efeitos adversos (RR: 1,80; IC95%: 0,52–6,19) ou recuperação clínica (RR: 1.08; IC95%: 0.85–1.38). REM *vs.* placebo incluiu 2 ensaios clínicos randomizados, não houve associação com todas as causas de mortalidade (RR: 0,74; IC95%: 0,40–1,37), eventos adversos totais (RR: 0,91; IC95%: 0,79–1,05) ou tempo para recuperação clínica. Foi observada uma associação significativa com melhor recuperação clínica geral (RR: 1,17; IC95%: 1,07–1,29) no grupo REM. Corticosteroides vc placebo incluiu cinco estudos, não houve associação significativa com mortalidade por todas as causas (RR: 1,17; IC95%: 0,37–3,65) ou com tempo médio para recuperação clínica. Tocilizumabe (TCZ) *vs.* controles, incluiu 4 estudos, o grupo tratado teve significativamente menos mortalidade por todas as causas (RR: 0,38; IC95%: 0,16–0,93), não houve diferença significativa entre os dois grupos em termos de recuperação clínica geral. Três estudos avaliaram a combinação de HCQ e azitromicina (HCQ+AZI), o tratamento foi significativamente associado com maior risco de mortalidade por todas as causas (RR: 2,01; IC95%: 1,47 a 2,73), não houve associação com recuperação clínica geral. Houve tendência de recuperação clínica geral menor no grupo tratado. Foram encontradas evidências significativas de viés de publicação em 2 estudos em que a HCQ foi comparada com o grupo controle para avaliar o resultado de recuperação clínica geral e no tratamento com Lopi-Rit *vs.* controle. Nove (25,71%) estudos tiveram baixo risco de viés e 22 (62,86%) tiveram alto risco de viés. Os autores concluíram que apenas os estudos *in vitro* demonstraram resultados favoráveis. LopiRit, Remdesivir e TCZ podem ter alguns benefícios, enquanto a administração de HCQ pode causar danos em pacientes com COVID-19. Os autores reforçaram que os resultados dos grandes ensaios clínicos em curso poderão esclarecer ainda mais o papel dessas drogas.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 14 de 16 critérios foram atendidos. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos, mas o material suplementar não pôde ser acessado, o artigo foi aceito e a versão final ainda não foi disponibilizada na íntegra. De acordo com o material disponível não foram mencionadas as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão.

BARICITINIBE+HIDROXICLOROQUINA OU LOPINAVIR/RITONAVIR

COORTE PROSPECTIVA \ ITÁLIA

A hipótese dos autores foi de que a inibição da via JAK-STAT por meio do medicamento baricitinibe poderia prevenir a progressão para uma forma grave da COVID-19, por meio da modulação da resposta imune dos pacientes. No total, 88 pacientes com pneumonia por COVID-19 foram hospitalizados entre 25 de março e 18 de abril de 2020. Todos os indivíduos foram tratados com hidroxicloroquina ou lopinavir/ritonavir como agentes únicos ou em combinação. No entanto, doze (6 homens e 6 mulheres) pacientes foram excluídos por histórico de malignidades. Dentre os 76 indivíduos incluídos no estudo, 20 indivíduos receberam baricitinibe e 56 indivíduos foram considerados grupo controle. Os pacientes foram tratados com baricitinibe 4 mg duas vezes ao dia por 2 dias, seguido de 4 mg por dia nos 7 dias restantes. Os pacientes no grupo tratado com baricitinibe foram pareados com o grupo de controle por idade, sexo, comorbidades e características clínicas. Apenas um dos 20 pacientes tratados com baricitinibe (5%) morreu, em comparação com 25 pacientes mortos (45%) de 56 no grupo de pacientes não tratados com baricitinibe ($p < 0,001$). Em um modelo de regressão logística ajustado para idade, sexo, comorbidades (hipertensão) e dímero D basal no início do estudo, surgiu uma associação entre o tratamento com baricitinibe e baixa mortalidade. De fato, o Odds Ratio (OR) para idade foi de 1,35 ($p = 0,017$), para sexo (feminino *vs.*. masculino) OR foi de 0,02 ($p = 0,047$), para comorbidades OR foi de 27,6 ($p = 0,108$), para D-dímero OR foi de 1,00 ($p = 0,665$), e para tratamento com baricitinibe OR foi 0,001 ($p = 0,024$). Ademais, os pacientes tratados com baricitinibe experimentaram uma redução mais rápida na necessidade de fluxo de oxigênio ($p < 0,001$) e um aumento mais rápido na relação P/F em comparação com o grupo controle ($p = 0,02$), juntamente com uma redução na concentração sérica de proteína C reativa ($p < 0,001$), ao passo que não foram observadas diferenças na resolução da febre entre os dois grupos. Os autores observaram que, sete dias após a primeira dose, detectou-se uma redução significativa na concentração plasmática de IL-1β, IL-6 e TNF-alfa nos pacientes tratados com baricitinibe, mas não no grupo de controle. Os autores concluem sugerindo um tratamento de curto prazo com baricitinibe para tratar pacientes com infecções por SARS-CoV-2 na ausência de tratamentos antivirais eficazes ou vacinas.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo não reportar como a exposição (baricitinibe) e os desfechos de interesse foram mensurados, de forma que não é possível saber se são maneiras confiáveis e reprodutíveis. O tempo de seguimento do estudo foi curto, e não foram citadas estratégias para lidar com dados faltantes.

FAMOTIDINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de propensão combinada que avaliou os desfechos de pacientes com COVID-19 tratados com Famotidina (Fmt). Para isso, dados de 878 pacientes foram avaliados, dos quais 83 (9,5%) receberam Fmt (20 mg 1x/d para 95,2% dos casos e 40 mg 1x/d para os 4,8% demais). É digno de nota que a maioria dos pacientes também recebeu hidroxicloroquina, azitromicina, remdesivir e corticosteroides, porém não houve diferença no uso dessas drogas entre o grupo Fmt e controle. Os pacientes do grupo Fmt eram mais novos que o grupo controle (63,5 ± 15,0 *vs.* 67,5 ± 15,8 anos, p = 0,021), porém não houve diferença entre as características demográficas ou presença de comorbidades entre os grupos. O uso da Fmt foi associado a menor risco de mortalidade hospitalar (OR: 0,37; IC95%: 0,16–0,86, p = 0,021), assim como de morte/intubação (OR: 0,47; IC95%: 0,23–0,96, p = 0,040). O escore de propensão ajustado para idade não alterou o efeito ou desfecho observado. Os autores reportam, ainda, que o grupo Fmt apresentou menores taxas de marcadores inflamatórios, como menor pico mediano de proteína C-reativa (9,4 *vs.* 12,7 mg/dL, p = 0,002), procalcitonina (0,16 *vs.* 0,30 ng/mL, p = 0,004) e uma redução, ainda que não estatisticamente significativa de ferritina (797,5 *vs.* 964,0 ng/mL, p = 0,076). Além disso, uma análise por regressão logística demonstrou que a Fmt foi um preditor independente de redução da mortalidade e da combinação morte/intubação, enquanto que idade avançada, IMC > 30kg/m^2, doença renal crônica e aumento da razão neutrófilos/linfócitos foram preditores desses desfechos. Assim, os autores concluem que a Fmt pode ser usada para tratamento hospitalar da COVID-19, porém ensaios clínicos controlados devem ser conduzidos para atestar essa hipótese.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 5 de 8 critérios foram atendidos. Como limitações, aponta-se que, apesar de mencionar alguns fatores de confusão, muitos destes não foram considerados e, por isso, nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes. Além disso, não é possível afirmar se os desfechos foram quantificados de maneira válida e confiável. Ademais, este artigo não está publicado em nenhuma base pré-print e não foi revisado por pares.

ENOXAPARINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ITÁLIA*

A coagulopatia representa um dos determinantes mais importantes de morbidade e mortalidade na doença coronavírus-19 (COVID-19). Não se sabe se a tromboprofilaxia padrão é suficiente ou se são necessárias doses mais altas, especialmente em pacientes graves. Assim, este estudo avaliou, retrospectivamente, 105 pacientes hospitalizados (61 M, 44 F; idade média de 73,7 anos) tratados com enoxaparina subcutânea. Os regimes adotados foram: 80 mg/dia para pessoas com peso normal e comprometimento leve a moderado ou função renal normal (66 pacientes, 62,8%); 40 mg/dia na insuficiência renal crônica grave ou baixo peso corporal (< 45kg; 35 pacientes, 33,4%, dos quais 16

tinham insuficiência renal) ou 100 mg/dia se o peso corporal fosse superior a 100 kg (4 pacientes, 3,8%). A duração média do tratamento com enoxaparina foi de 13 (9–19) dias. Todos os pacientes tinham pneumonia confirmada radiologicamente e 63,8% tinham COVID-19 grave. Nenhum dos pacientes teve hemorragia fatal; dois (1,9%) pacientes tiveram um evento hemorrágico importante (um hematoma espontâneo e um sangramento gastrointestinal). Apenas 6,7% dos pacientes necessitaram de transfusões de hemácias. Um evento trombótico (embolia pulmonar) foi observado. Quando comparados aos pacientes mais jovens, aqueles com mais de 85 anos apresentaram maior mortalidade (40% *vs.* 13,3%), mas não um risco aumentado de sangramento ou necessidade de transfusão de sangue. Os autores concluem que o uso de uma dose intermediária de enoxaparina parece ser viável e os dados sugerem segurança em pacientes com COVID-19, embora mais estudos sejam necessários.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram atendidos. É digno de nota que estudos observacionais retrospectivos carregam suas limitações inerentes. Além disso, alguns fatores de confusão não foram considerados e, por isso nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes.

TOCILIZUMABE, METILPREDNISILONA, PREDNISONA, LOPITAVIR/RITONAVIR, HIDROXICLOROQUINA, PIPERACILLIN/TAZOBACTAM, VANCOMICINA

RELATO DE CASO \ *AUSTRÁLIA*

Trata-se de um relato de 5 casos de pneumonia com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por COVID-19. Todos os pacientes tinham infecção de SARS-CoV2 confirmada por RT-PCR, achados radiológicos consistentes com pneumonia por COVID-19 e evidências bioquímicas de inflamação sistêmica com PCR maior que 100 mg/L (NR [intervalo normal] ≤ 5 mg/L) e ferritina maior que 700 µg/L (NR 30–400 µg/L). No momento da administração de tocilizumabe (TCZ), três pacientes haviam sido submetidos à intubação endotraqueal e ventilados mecanicamente, enquanto os outros 2 pacientes não. Os cinco pacientes era homens (1 chinês, 2 caucasianos, 1 indiano, 1 filipino), com idades entre 46 e 74 anos, com comorbidades (1 hipertensão, 2 diabetes, 1 dislipidemia, 1 asma), foram acompanhados por 13 a 26 dias após a terapia com tocilizumabe (TCZ). As doses de TCZ foram diferentes para os pacientes: 400 mg IV dose única; 800 mg IV dose única; 400 mg IV 2 doses (intervalo de 8 horas); 600 mg IV x 2 doses (intervalo de 39 horas); 800 mg IV dose única. Todos os pacientes também receberam antibióticos de amplo espectro (piperacillin/tazobactam, vancomicina); quatro pacientes receberam corticosteroides (metilprednisolona 1mg/Kg/dia; prednisona25 mg/dia) e dois receberam hidroxicloroquina 200 mg e lopinavir 400mg/ritonavir 100mg. O tempo desde a administração de tocilizumabe até a melhora da oxigenação, definido como queda de 25% na fração inspirada de oxigênio (FiO_2) necessária para manter a saturação periférica de oxigênio (SpO_2) maior que 92%, variou de 7 horas a 4,6 dias. Dois pacientes evitaram a intubação endotraqueal. A oxigenoterapia

foi interrompida em três pacientes. Quatro eventos adversos potencialmente associados à terapia com tocilizumabe ocorreram em três pacientes: pneumonia associada à ventilação mecânica, bacteremia associada ao cateterismo venoso central, miosite e hepatite. Todos os pacientes estão vivos e receberam alta da UTI. Dois pacientes receberam alta para casa. Os autores concluem que o uso de tocilizumabe foi associado a um desfecho clínico favorável nos 5 pacientes. Recomendam que o tocilizumabe seja incluído em ensaios clínicos randomizados para tratamento de pacientes com pneumonia por COVID-19 grave, e seja considerado para uso compassivo em tais pacientes enquanto se aguarda os resultados desses ensaios.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Trata-se de um relato de caso muito bem reportado, no entanto, os pacientes fizeram uso de outras terapêuticas que ainda são experimentais para COVID-19, o que pode ter influenciado na interpretação dos desfechos em relação ao tolicizumabe. Ademais, os autores relataram que todos os pacientes receberam antibioticoterapia, porém identificou a medicação somente para dois pacientes e não descreveram a posologia utilizada.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ *CANADÁ, CHINA, REINO UNIDO, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E PAQUISTÃO*

Neste artigo de revisão, os autores discutem sobre as condições inflamatórias multissistêmicas associadas à COVID-19, apresentadas por crianças e adolescentes, que parecem se desenvolver após a infecção, e não durante o estágio agudo da COVID-19. São abrangidos os medicamentos: **Epinefrina, norepinefrina, dobutamina, heparina de baixo peso molecular, imunoglobulina intravenosa, aspirina, dexamentasona, metilprednisolona e prednisolona, infliximabe, tocilizumabe e anakinra**. Inicialmente, informam que nos últimos meses de pandemia, tem havido cada vez mais relatos na Europa, América do Norte, Ásia e América Latina descrevendo crianças e adolescentes com doenças inflamatórias multissistêmicas associadas à COVID-19. No entanto, segundo os autores, a associação entre síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) e COVID-19 ainda é desconhecida. A fim de entender melhor essa associação, os autores revisaram a epidemiologia, as causas, as características clínicas e os protocolos de tratamento atuais para a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes associada à COVID-19. Também são discutidos nesta revisão os possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes para processos inflamatórios induzidos por COVID 19, que podem levar a danos a órgãos em pacientes pediátricos gravemente enfermos. Os autores observaram que as características clínicas e laboratoriais da MIS-C são semelhantes às da doença de Kawasaki, da síndrome do choque da doença de Kawasaki e da síndrome do choque tóxico, contudo, alegam que a MIS-C tem algumas características distintas, e precisa de uma definição clínica e fisiopatológica mais clara. Em relação ao tratamento, os autores informaram que, até o momento, não há diretrizes amplamente aceitas sobre a gestão da MIS-C, e vários médicos criaram protocolos de tratamento com base em sintomas específicos, ou diretrizes de tratamento da COVID-19 para

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

pacientes adultos. Informam que a maioria dos casos de MIS-C associada à COVID-19 foi tratada seguindo os protocolos padrão para doença de Kawasaki, com o uso de agentes inotrópicos ou vasoativos (epinefrina, norepinefrina, dobutamina) frequentemente necessários em pacientes com disfunção cardíaca e hipotensão, e anticoagulação com heparina ou heparina de baixo peso molecular, também usada com frequência. Os autores apresentam referências onde os seguintes tratamentos foram utilizados em casos de MIS-C: imunoglobulina intravenosa com ou sem aspirina, esteroides (dexamentasona, metilprednisolona e prednisolona), agentes imunomoduladores, como infliximabe (fármaco anti-TNF), tocilizumabe (antagonista de IL-6), e anakinra (receptor de IL-1 antagonista). Defendem que é necessária a realização de pesquisas clínicas para provar a eficácia e segurança desses tratamentos. Como conclusão, informam que os resultados de médio a longo prazo da MIS-C, como a formação de aneurisma da artéria coronária, permanecem desconhecidos e o acompanhamento rigoroso desses pacientes pediátricos é importante. Por fim, alegam que esses insights abordados nesta revisão fornecem evidências sobre a necessidade de se desenvolver uma definição de caso clara de MIS-C, bem como de desenvolver um protocolo de tratamento eficaz para esta nova condição.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, é possível notar que o autor apresentou com clareza a estratégia de busca utilizada para selecionar as referências incluídas neste artigo. Trata-se de uma ampla revisão da literatura, com apresentação detalhada das evidências selecionadas. Considera-se, por fim, que as discussões conduzidas pelos autores estão coerentes com as referências apresentadas, e que as sugestões e conclusões dos autores abrem espaço para discussões importantes sobre o manejo de pacientes pediátricos com síndrome inflamatória multissistêmica associada à COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *BRASIL*

O artigo apresenta justificativa para o uso de amiodarona no cenário de COVID-19, bem como se a administração de amiodarona representa ou não uma estratégia potencial para prevenir a infecção por SARS-CoV-2. O autor apresenta uma correção dos dados do artigo de Boulware *et al.* (2020) para solucionar as limitações presentes no trabalho original. O ECR de Boulware *et al.* teve o objetivo de avaliar se o tratamento com hidroxicloroquina (HCQ) por 5 dias após a exposição ao SARS-CoV-2 seria capaz de prevenir que os participantes do estudo desenvolvessem os sintomas da infecção. O trabalho de Boulware mostrou que a incidência de sintomas compatíveis com COVID-19 não diferiu significativamente entre os grupos tratado e placebo, respectivamente (49 de 414 [11,8%] *vs.* 58 de 407 [14,3%]). O autor questiona a análise bicaudal usada por Boulware *et al.* (2020) e aponta que esse tipo de análise atrapalhou os autores a observarem os efeitos de superioridade de HCQ. Usando os dados presentes no artigo, Watanabe aplica o teste exato de Fisher para um teste unicaudal, o qual resulta em p = 5,6%, *vs.* o p = 35,1% do artigo original. Além disso, em substituição ao teste de

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

hipótese de Fisher para médias, o autor faz uma análise de regressão simples para que a variável tempo seja considerada na avaliação de incidência. Novamente, usando os dados disponíveis no artigo, os resultados mostram que a eficácia do tratamento com HCQ e intervalos de confiança de 95% para 1, 2, 3, 4 dias são dados por 48,86% [28,97, 72,81], 29,33% [15,45, 44,15], 15,73% [-5,64, 23,06], -16,91% [-34,30, 9,53], respectivamente. A inclinação da reta do gráfico de regressão para esta análise é -21,09 com intervalo de confiança de 95% de [-32,81, -9,38]. A eficácia prevista do tratamento se aplicado no mesmo dia de exposição (dia 0) é de 71,98% com intervalo de confiança de 95% [39,90, 100]. Valor de *p* unilateral = 0,0081 (0,81%). Assim, com 99% de confiança, é rejeitada a hipótese de que a inclinação seja maior ou igual a 0. O autor defende que esta é uma forte evidência estatística de que o tratamento com HCQ reduz a proporção de pacientes sintomáticos quando usado como profilaxia logo após a exposição, especialmente se o tratamento for iniciado dentro de 2 dias.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Text and Opinion*, 6 de 6 critérios foram atendidos. O autor analisa o delineamento experimental de Boulware *et al.* (2020), no qual apenas os pacientes sintomáticos foram testados para SARS-CoV-2. Segundo o autor, era necessário que todos os participantes que relataram contato com pacientes positivos para SARS-CoV-2 fossem testados e que apenas os pacientes positivos fossem considerados no estudo. Apesar disso, as análises apresentadas por Watanabe não consideram os dados primários do ECR e todas foram feitas com base apenas nos dados presentes no artigo de Boulware *et al.* Além disso, o autor considera que análise bicaudal adotada por Boulware *et al.* (2020) prejudicou a observação sobre os benefícios da HCQ. Por outro lado, a adoção de uma análise bicaudal permitiu avaliar se os pacientes tratados com HCQ também estariam mais suscetíveis a apresentar os sintomas clínicos da infecção por SARS-CoV do que o grupo controle. Nesse sentido, embora esse não fosse o desfecho clínico inicial, Boulware *et al.* (2020) mostraram que os efeitos colaterais foram mais comuns em pacientes tratados com hidroxicloroquina do que com placebo (40,1% *vs.*. 16,8%), sem relatos de reações adversas graves.

REFERÊNCIAS

1. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 20 August 2020.** Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 20/08/2020.
2. Gonzalez L, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Ciapponi A. **Remdesivir en pacientes con COVID-19.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 777, Buenos Aires, Argentina. 12 de Junio de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar
3. Alfie V, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Ciapponi A. **Tocilizumab en infección por COVID-19.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 782, Buenos Aires, Argentina. 1 de julio de 2020. ISSN 1668-2793. Disponbile en: www.iecs.org.ar
4. Jiang Y, Chen D, Cai D, *et al.* **Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized Covid-19 persons: a network meta-analysis.** Journal of Medical Virology. https://doi.org/10.1002/jmv.26443
5. Misra, S.**, Nath, M.,** Hadda, V. and Vibha, D. (2020), Efficacy of various treatment modalities for nCOV-2019: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. Accepted Author Manuscript. . doi:10.1111/eci.13383
6. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, Vella A, De Sanctis F, Canè S, *et al.* **Baricitinib restrains the immune dysregulation in severe COVID-19 patients.** J Clin Invest [Internet]. 2020 Aug 18; Available from: https://doi.org/10.1172/JCI141772
7. Mather JF, Seip RL, McKay RG. **Impact of Famotidine Use on Clinical Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients.** Disponível em: https://journals.lww.com/ajg/Documents/AJG-20-2074_R1.pdf. Acessado em: 20 de Agosto de 2020.
8. Mattioli, M.**, Benfaremo, D.,** Mancini, M., Mucci, L., Mainquà, P., Polenta, *et al.* (2020). Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. doi:10.1007/s11239-020-02243-z
9. West TA, Malik S, Nalpantidis A, Tran T, Cannon C, Bhonagiri D, *et al.* **Tocilizumab for severe COVID-19 pneumonia: case series of 5 Australian patients.** Int J Rheum Dis. 2020; 23: 1030-9. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13913
10. Jiang L, Tang K, Levin M, *et al.* **COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents, Lancet Infect Dis 2020 Published Online August 17, 2020 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4**
11. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, *et al.* **Amiodarone in the COVID-19 Era: Treatment for Symptomatic Patients Only, or Drug to Prevent Infection?,** 2020. American Journal of Cardiovascular Drugs, https://doi.org/10.1007/s40256-020-00429-7
12. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (COVID-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 36: página 1-página 91.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 98: busca realizada em 20 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04519125/ Colômbia	Antiviral	Tenofovir/Emtricitabine+ Equipamento de proteção pessoal	Placebo+ Equipamento de proteção pessoal	Ainda não recrutando	19/08/2020	Hospital Universitario San Ignacio; Pontificia Universidad Javeriana; Hospital Universitario Nacional de Colombia; Hospital de la Samaritana, Sede Bogotá y Sede Zipaquirá; Hospital Universitario San Jorge, Pereira; Fundación Universitaria Autónoma de Las Américas; Universidad Tecnológica de Pereira Colsanitas
2	NCT04519424/País não declarado	Produto biológico	CSL324 Anticorpo monoclonal do receptor do fator de estimulação de colônias anti-granulócitos (G-CSF) recombinante	Placebo	Ainda não recrutando	19/08/2020	CSL Behring
3	NCT04518410/EUA	Produto biológico	LY3819253	Placebo	Ainda não recrutando	19/08/2020	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Eli Lilly and Company; AIDS Clinical Trials Group
4	NCT04519437/EUA	Produto biológico	Anticorpos monoclonais anti-proteína spike (S) SARS-CoV-2 (REGN10933+ REGN10987)	Placebo	Recrutando	19/08/2020	Regeneron Pharmaceuticals
5	NCT04519385/Egito	Antiinflamatório antirreumático	Tocilizumabe	Dexametasona	Completo	19/08/2020	South Valley University

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão COVID-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (COVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com COVID-19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC
154	08/08/20	Eficácia do uso do plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina- Hemosc
155	08/08/20	Estudo adaptativo, multicêntrico, controlado e randomizado de fase 2/3 sobre a eficácia e segurança da Reparixina no tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
156	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Hospitalizados com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
157	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Ambulatoriais com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
158	08/08/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos para avaliar a segurança e a eficácia do inibidor de alfa1-proteinase (humano) líquido mais tratamento médico padrão (SMT) versus placebo mais SMT em participantes hospitalizados com COVID-19	Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972